МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ацетилкарнитина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0631** |
| **Ацетилкарнитин**  |  |  |
| **Acetylcarnitini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C9H17NO4·HCl | М.м. 239,70 |
| [5080-50-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(3*R*)-3-(Ацетилокси)-4-(триметилазанийил)бутаноата гидрохлорид.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % ацетилкарнитина гидрохлорида C9H17NO4·HClв пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым характерным запахом уксусной кислоты.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 % и практически нерастворим в хлороформе.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия.* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 650 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца ацетилкарнитина гидрохлорида.

*2. Качественная реакция.* Растворяют при кипячении 0,1 г субстанции в 2 мл серной кислоты растворе 50 %. Должен ощущаться запах уксусной кислоты.

*3. Качественная реакция.* Растворяют 0,04 г субстанции в 2 мл воды. Полученный раствор должен давать реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 184 до 188 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Удельное вращение.** От –27,2 до –28,2 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

рН раствора. От 1,5 до 2,5 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 6,8 г (точная навеска) калия дигидрофосфата в 700 мл воды и доводят значение рН до 4,7 фосфорной кислотой концентрированной или натрия гидроксида раствором 0,2 М; количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 350:650.

Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор хлористоводородной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мл воды, 1 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 %, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

*Раствор стандартного образца левокарнитина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца левокарнитина, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор хранят при температуре от 2 до 8 °С. Срок годности 30 суток.

В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят ПФ до метки и перемешивают.

*Раствор стандартного образца кротонобетаина.*В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца кротонобетаина, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор хранят при температуре от 2 до 8 °С. Срок годности 30 суток.

В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствор полученного раствора, доводят ПФ до метки и перемешивают.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* К 1,0 мл испытуемого раствора, прибавляют 0,1 мл раствора фармакопейного стандартного образца кротонобетаина и 1,0 мл раствора фармакопейного стандартного образца левокарнитина.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят ПФ до метки.

Примечание

Примесь 1 (кротонобетаин): 4-(триметилазанийил)бут-2-еноат [927-89-9].

Примесь 2 (левокарнитин): (3*R*)-3-гидрокси-4-(триметилазанийил)бутаноат [541-15-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель аминопропилсилильный для хроматографии,5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика ацетилкарнитина. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор хлористоводородной кислоты и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Ацетилкарнитин – 1 (около 5 мин); хлорид – около 0,7; примесь 2 – около 1,2; примесь 1– около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*Rs*) между пиками ацетилкарнитина и примеси 2 должно быть не менее 2,0;

- *разрешение* (*Rs*) между пиками примеси 2 и примеси 1 должно быть не менее 1,0.

На хроматограмме испытуемого раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика ацетилкарнитина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 1 – 0,014; примесь 2 – 1,3.

Содержание примеси 2 (левокарнитина) в субстанции в процентах (*Х1*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $$X\_{1}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙1∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙2,1∙(100-W)} ,$$ |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика левокарнитина на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S0* | − | площадь пика левокарнитина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска фармакопейного стандартного образца левокарнитина, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в фармакопейном стандартном образце левокарнитина, %. |

Содержание примеси 1 (кротонобетаина) в субстанции в процентах (*Х2*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $$X\_{2}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙0,1∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙2,1∙(100-W)} ,$$ |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика кротонабетаина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика кротонабетаина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца кротонабетаина, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в фармакопейном стандартном образце кротонабетаина, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

-примесь 2 – не более 1,0 %;

-примесь 1 – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 1,8 %;

- суммарное содержание примесей – не более 3,0 %.

Не учитывают пик хлорид-аниона и пики с площадью менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола» с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\*\***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,23 ЕЭ на 1 мг ацетилкарнитина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Микробиологическая чистота**.В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в 50 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до перехода жёлтой окраски в синюю (индикатор – 0,1 мл бромтимолового синего раствор 0,04 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 23,97 мг ацетилкарнитина гидрохлорида C9H17NO4·HCl

ХРАНЕНИЕ

В сухом, защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.